

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-212066

(43)Date of publication of application : 02.08.2000

---

(51)Int.CI. A61K 9/107  
A23L 1/035  
B01J 13/00  
// B01F 17/14

---

(21)Application number : 11-325192

(71)Applicant : EISAI CO LTD

(22)Date of filing : 16.11.1999

(72)Inventor : SHIBUSAWA KOICHI  
SAMURA KAZUHISA  
SUZUKI TORU  
IWATA TAKAKO

---

(30)Priority

Priority number : 10325662 Priority date : 16.11.1998 Priority country : JP

---

## (54) AQUEOUS LIQUID PREPARATION OF FAT-SOLUBLE MATERIAL

### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain an aqueous liquid preparation of fat-soluble material, keeping uniformity for a long time and having good stability and high transparency by agitating and mixing a fat-soluble material, an emulsifier, a polyalcohol and water.

**SOLUTION:** The objective liquid preparation is obtained by preferably agitating and mixing (A) preferably 5-30 wt.% one or more fat-soluble materials, (B) 5-30 wt.% emulsifier, (C) 30-85 wt.% polyalcohol and (D) water with a mixer and then high pressure treatment preferably with a high pressure homogenizer at 500-2,000 kg/cm<sup>2</sup>. The component A is preferably a fat-soluble preparation (e.g. teprenone), vitamins (e.g. vitamin A, D, E) or an oil and fat (e.g. a refine oil, a vegetable oil, a fat-soluble pigment). The component B is preferably a polyglyceryl fatty acid ester (e.g. decaglyceryl stearate) and/or a glycerophospholipid (e.g. lecithin and/or lysolecithin). The component C is preferably a sugar alcohol.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 13.08.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

BEST AVAILABLE COPY

[Scanning . . .]

[decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-212066

(P2000-212066A)

(43)公開日 平成12年8月2日(2000.8.2)

(51) Int.Cl.  
 A 6 1 K 9/107  
 A 2 3 L 1/035  
 B 0 1 J 13/00  
 // B 0 1 F 17/14

識別記号

F I  
 A 6 1 K 9/107  
 A 2 3 L 1/035  
 B 0 1 J 13/00  
 B 0 1 F 17/14

テーマコード(参考)

A

審査請求 未請求 請求項の数26 O.L (全 8 頁)

(21)出願番号 特願平11-325192  
 (22)出願日 平成11年11月16日(1999.11.16)  
 (31)優先権主張番号 特願平10-325662  
 (32)優先日 平成10年11月16日(1998.11.16)  
 (33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000000217  
 エーザイ株式会社  
 東京都文京区小石川4丁目6番10号  
 (72)発明者 渋沢 孝一  
 群馬県伊勢崎市除ヶ町387-15  
 (72)発明者 佐村 一久  
 埼玉県熊谷市新堀16-8  
 (72)発明者 鈴木 徹  
 東京都保谷市下保谷3-3-7  
 (72)発明者 岩田 高子  
 埼玉県児玉郡児玉町七本木2664-3

(54)【発明の名称】 脂溶性物質の水性液剤

## (57)【要約】

【課題】風味や透明性に優れ、長期間に渡って均一性が保たれる安定な脂溶性物質の溶解液およびその製造方法を提供する。

【解決手段】脂溶性物質を乳化剤、多価アルコールおよび水とともに高圧処理することにより上記の課題を解決できた。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】1種以上の脂溶性物質、乳化剤、多価アルコールおよび水を攪拌混合した後、高圧処理することを特徴とする脂溶性物質水性液剤。

【請求項2】5～30%重量部の脂溶性物質、5～30%重量部の乳化剤、30～85%重量部の多価アルコールを含むことを特徴とする請求項1記載の脂溶性物質水性液剤。

【請求項3】5～30%重量部の脂溶性物質、5～30%重量部の乳化剤、30～85%重量部の多価アルコールおよび水をミキサーで攪拌混合した後に、高圧ホモジナイザーを用いて500～2000kg/cm<sup>2</sup>で処理することを特徴とする請求項1記載の脂溶性物質水性液剤。

【請求項4】5～30%重量部の脂溶性物質、5～30%重量部の乳化剤、30～85%重量部の多価アルコールおよび水をミキサーで攪拌混合した後、高圧ホモジナイザーを用いて750～1800kg/cm<sup>2</sup>で処理することを特徴とする請求項1記載の脂溶性物質水性液剤。

【請求項5】脂溶性物質が脂溶性薬物、ビタミン類および油脂から選ばれる1種以上である請求項1～4のいずれかに記載の脂溶性物質水性液剤。

【請求項6】脂溶性薬物がテブレノンまたはコエンザイムQ<sub>10</sub>、ビタミン類がビタミンA、D、EおよびK、またはそれらの誘導体から選ばれる1種以上、油脂が精油、植物油、動物油、脂溶性色素、香料またはβ-カロチンである請求項5記載の脂溶性物質水性液剤。

【請求項7】ビタミン類がビタミンEである請求項5または6に記載の脂溶性物質水性液剤。

【請求項8】乳化剤がポリグリセリン脂肪酸エステルおよび/またはグリセロリン脂質である請求項1～4のいずれかに記載の脂溶性物質水性液剤。

【請求項9】ポリグリセリン脂肪酸エステルがステアリン酸デカグリセリル、グリセロリン脂質がレシチンおよび/またはリゾレシチンである請求項8記載の脂溶性物質水性液剤。

【請求項10】多価アルコールが糖アルコールである請求項1～4のいずれかに記載の脂溶性物質水性液剤。

【請求項11】糖アルコールがグリセリンおよび/またはソルビトールである請求項10記載の脂溶性物質水性液剤。

【請求項12】脂溶性物質がビタミンEであり、乳化剤がステアリン酸デカグリセリル、レシチンおよびリゾレシチンから選ばれる1種以上、多価アルコールがソルビトールおよび/またはグリセリンである請求項1～4のいずれかに記載の脂溶性物質水性液剤。

【請求項13】脂溶性物質がビタミンEであり、乳化剤がステアリン酸デカグリセリル、ショ糖脂肪酸エステル、レシチン、リゾレシチン、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油およびサボニンから選ばれる1種以上、多価アルコールがソルビトールおよび/またはグリセリンである請求

項1～4のいずれかに記載の脂溶性物質水性液剤。

【請求項14】1種以上の脂溶性物質、乳化剤、多価アルコールおよび水を攪拌混合した後、高圧処理することを特徴とする脂溶性物質水性液剤の製造方法。

【請求項15】5～30%重量部の脂溶性物質、5～30%重量部の乳化剤、30～85%重量部の多価アルコールを含むことを特徴とする請求項14記載の脂溶性物質水性液剤の製造方法。

【請求項16】5～30%重量部の脂溶性物質、5～30%重量部の乳化剤、30～85%重量部の多価アルコールおよび水をミキサーで攪拌混合した後に、高圧ホモジナイザーを用いて500～2000kg/cm<sup>2</sup>で処理することを特徴とする請求項14記載の脂溶性物質水性液剤の製造方法。

【請求項17】5～30%重量部の脂溶性物質、5～30%重量部の乳化剤、30～85%重量部の多価アルコールおよび水をミキサーで攪拌混合した後に、高圧ホモジナイザーを用いて750～1800kg/cm<sup>2</sup>で処理することを特徴とする請求項14記載の脂溶性物質水性液剤の製造方法。

【請求項18】脂溶性物質が脂溶性薬物、ビタミン類および油脂から選ばれる1種以上である請求項14～17のいずれかに記載の脂溶性物質水性液剤の製造方法。

【請求項19】脂溶性薬物がテブレノンまたはコエンザイムQ<sub>10</sub>、ビタミン類がビタミンA、D、EおよびK、またはそれらの誘導体から選ばれる1種以上、油脂が精油、植物油、動物油、脂溶性色素、香料またはβ-カロチンである請求項18記載の脂溶性物質水性液剤の製造方法。

【請求項20】ビタミン類がビタミンEである請求項18または19に記載の脂溶性物質水性液剤の製造方法。

【請求項21】乳化剤がポリグリセリン脂肪酸エステルおよび/またはグリセロリン脂質である請求項14～17のいずれかに記載の脂溶性物質水性液剤の製造方法。

【請求項22】ポリグリセリン脂肪酸エステルがステアリン酸デカグリセリル、グリセロリン脂質がレシチンおよび/またはリゾレシチンである請求項21記載の脂溶性物質水性液剤の製造方法。

【請求項23】多価アルコールが糖アルコールである請求項14～17のいずれかに記載の脂溶性物質水性液剤の製造方法。

【請求項24】糖アルコールがグリセリンおよび/またはソルビトールである請求項23記載の脂溶性物質水性液剤の製造方法。

【請求項25】脂溶性物質がビタミンEであり、乳化剤がステアリン酸デカグリセリル、レシチンおよびリゾレシチンから選ばれる1種以上、多価アルコールがソルビトールおよび/またはグリセリンである請求項14～17のいずれかに記載の脂溶性物質水性液剤の製造方法。

【請求項26】脂溶性物質がビタミンEであり、乳化剤がステアリン酸デカグリセリル、ショ糖脂肪酸エステ

ル、レシチン、リゾレシチン、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油およびサボニンから選ばれる1種以上、多価アルコールがソルビトールおよび／またはグリセリンである請求項14～17のいずれかに記載の脂溶性物質水性液剤の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は脂溶性物質の含水水性液剤、およびその製造方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】一般に脂溶性物質は水に対して不溶性であり、食品や医薬品に添加する際に分離し不均一になりやすいという欠点がある。この点を解決するために、種々の試みがなされている。例えば、特開昭62-250941号公報には、天然または合成の精油、色素、ビタミン、香料より選ばれる1種または2種以上よりなる非水溶性物質1～70重量部に水酸基価970以下のポリグリセリンモノ、ジ、トリエステル化して得られるポリグリセリン脂肪酸エステル1～90重量部と水0.1～50重量部および多価アルコール1～90重量部を混合し可溶化することを特徴とする可溶化液の製造法が記載されている。また、特開昭63-23811号公報には、乳化剤を含有する油相中に薬物を分散させ、注射用水を用いて乳化し、高圧ホモジナイザーを用いて均質化して得られる医薬製剤について開示されている。さらに、特許2734520号公報には、脂溶性の薬理活性物質、全量の0.1～3.0w/v%の油相成分並びにリン脂質および非イオン性界面活性剤を必須成分とする0.1～20w/v%の乳化剤を2000kg/cm<sup>2</sup>以上の能力を有する高圧乳化機を用いて乳化することを特徴とする、平均粒子径が10nm以上40nm未満である微粒子脂肪乳剤の製造方法が開示されている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、このようにして得られた製剤は、安定性や均一性、透明度の面から見ると未だ十分ではなく、さらに技術的に改良する必要があるものと考えられる。したがって、本発明は長期間に渡って均一性が保たれ安定性が高く、しかも透明度の高い脂溶性物質の水性液剤およびその製造方法を提供することを目的とする。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】これらの状況から本発明者らは、鋭意研究を進めた結果、脂溶性物質に乳化剤、多価アルコールを加え均一化した後、高圧処理することによって上記の課題が解決できることを見出し、本発明を完成させた。すなわち本発明は脂溶性物質を乳化剤、多価アルコールおよび水を攪拌混合した後、高圧処理することを特徴とする脂溶性物質水性液剤、およびその製造方法である。

## 【0005】

【発明の実施の形態】本発明では、脂溶性物質にステアリン酸デカグリセリル、レシチン、リゾレシチン等の乳化剤、プロピレングリコール、ソルビトール等の多価アルコールおよび水を加え、ホモミキサー、コロイドミル等で均一化した後に、高圧ホモジナイザーを用いて高圧処理して水性液剤を調製する。

【0006】本発明における脂溶性物質は医薬品、化粧品、食品等の原料物質として使用されるものであればいずれでもよく、特に限定されない。好ましくはテブレノン、ユビデカレノン、クロタミトン、ジフェンヒドラミン、リドカイン、ヒノキチオール等の薬剤として使用される脂溶性化合物、ビタミン類、エステル油、鉱物油、DHA、肝油、魚油、大豆油、ゴマ油、オリーブ油、月見草油、スクワラン、ヒマワリ油、しそ油等の油脂、カロチン、アナト一色素等の油溶性色素、ビタミンE、BHT、ターオリザノール等の酸化防止剤、メントール、シオネール、ローズ油等の着香料、食品や健康食品、化粧品、医薬品等に使用される物質である。さらに好ましくはビタミンA、D、E、K等の脂溶性ビタミン、またはこれらの混合物である。脂溶性物質の含有量は通常1～40%、好ましくは5～30%である。

【0007】本発明において乳化剤とは、ラウリン酸デカグリセリル、ミリスチン酸デカグリセリル、パルミチン酸デカグリセリル、ステアリン酸デカグリセリル、アラキン酸デカグリセリル、ベヘン酸デカグリセリル、カプロレイン酸デカグリセリル、ラウロレイン酸デカグリセリル、ミリストlein酸デカグリセリル、パルミトレイン酸デカグリセリル、オレイン酸デカグリセリル、バクセン酸デカグリセリル、リシノレイン酸デカグリセリル、ガドレイン酸デカグリセリル、リノール酸デカグリセリル、リノレン酸デカグリセリル、アラキドン酸デカグリセリル等のポリグリセリン脂肪酸エステル、レシチン、リゾレシチン、ヒドロキシル化レシチン、ケファリン、リゾケファリン、プラスマローゲン等のグリセロリン脂質、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル等のポリオール系界面活性剤、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等のポリオキシエチレン系界面活性剤、サボニン、シニグリン、ヘスペリジン、セレブロシド等の配糖体等を意味する。好ましくはステアリン酸デカグリセリル、オレイン酸デカグリセリル、レシチンおよびリゾレシチンである。なお、上記のポリグリセリン脂肪酸エステルは、モノエステル、ジエステル、トリエステルのうち1～3種の混合物が好ましく、モノエステルにジエステル及び／又はトリエステルを混合したものがさらに好ましい。これら乳化剤の含有量は、通常3～50%、好ましくは5～30%である。

【0008】また、多価アルコールとしては、グリセリン、ジグリセリン、トリグリセリン、ポリグリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、エチレングリコール、ポリエチ

レグリコール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、エリスリトール、マンニトール、キシロース、グルコース、ラクトース、マンノース等を使用することができる。好ましくは糖アルコールである。これら多価アルコールの含有量は、通常10~90%、好ましくは30~85%である。これら多価アルコールは市販されている物を使用すればよい。例えば、本発明において使用したD-ソルビトール液、還元麦芽糖水飴液は約60~80%の固形物と約20~40%の水を含む液である。

【0009】均一化する際に使用できるミキサーとしては、ホモミキサー、ホモジェッター、ポリトロンホモジナイザー、クレアミックス、ヒストロン等の高速攪拌機、プロペラ攪拌機、タービン攪拌機、コロイドミル、加圧乳化機等が挙げられる。均一化および高圧処理する際の温度範囲は、通常は常温から約90°Cであり、好ましくは60~80°Cである。また、高圧処理時の圧力範囲は限定されないが、通常は100~5000kg/cm<sup>2</sup>であり、好ましくは500~2000kg/cm<sup>2</sup>、さらに好ましくは750~1800kg/cm<sup>2</sup>である。

【0010】本発明に係る脂溶性物質の水性液剤は、医薬品、動物用医薬品、食品、健康食品、特定保険用食品、家畜用飼料、水産用飼料、ペットフード、ドリンク剤、抗酸化剤、化粧品配合剤、またはこれらに対する添加物として使用することができる。その際、水性液剤をそのまま用いることもでき、また公知の賦形剤を加えて、固形化することもできる。医薬品として用いる場合には、エアゾル剤、チンキ剤、エキス剤、含漱剤、洗口液、エリキシル剤、ローション剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、造影剤、経膣剤、経腸剤、軟膏剤、錠剤、チュアブル剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、シロップ剤、ゼリー剤、注射剤等とすることもできる。また、食品の例としては、清涼飲料水、炭酸飲料、乳飲料、果実飲料、ス

表1 ビタミンE水性液剤

|               | 処方1    | 処方2    | 処方3    | 処方4    |
|---------------|--------|--------|--------|--------|
| ミックストコフェロール   | 10g    | 15g    | 20g    | -      |
| α-トコフェロール     | -      | -      | -      | 10g    |
| ステアリン酸デオガリセリル | 15g    | 12g    | 16g    | 15g    |
| リゾレチン         | -      | 3g     | 4g     | -      |
| D-ソルビトール液     | 75g    | 72g    | 60g    | 75g    |
| 精製水           | 96.3 % | 98.0 % | 94.0 % | 96.2 % |
| 精製水90°C、3分加熱  | 96.2 % | 98.5 % | 94.1 % | 95.8 % |
| 精製水45°C、1ヶ月静置 | 96.8 % | 98.6 % | 93.5 % | 96.9 % |
| 酸溶液           | 96.0 % | 97.7 % | 93.1 % | 95.1 % |
| 酸溶液90°C、3分加熱  | 95.1 % | 97.2 % | 92.7 % | 94.7 % |
| 酸溶液45°C、1ヶ月静置 | 94.5 % | 93.8 % | 89.9 % | 94.2 % |

酸溶液：0.75%酒石酸-酒石酸ナトリウム緩衝液(pH3)

【0013】次に、高圧処理を実施せず作製したビタミンE水性液剤の透過率を、比較例として以下に掲げる。

ポートドリンク等の飲料、菓子、パン類、ハム、ベーコン、ソーセージ等の食肉加工製品、マーガリン等の油脂加工製品、こんぶ、素干品、煮干品等の水産加工品、ちくわ、かまぼこ等の水産ねり製品、麺類、食酢、みそ、しょうゆ等の発酵食品、さとう、はちみつ、でんぶん糖の糖類、冷蔵・冷凍食品、半調理・調理済食品、酒類、アイスクリーム類、経腸栄養食品などが挙げられる。化粧品としては、香水、オーデコロン、浴用剤、制汗剤、歯磨剤、洗口液、化粧水、乳液、クリーム等の基礎化粧品、石鹼、皮膚洗浄料、毛髪用化粧品、ボディケア製品等を例示することができる。

#### 【0011】

【実施例】次に実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例1 各種ビタミンE水性液剤

表1に示した処方で、各成分を混合し、約70°Cに加温しながら、ホモミキサーで10000rpm×5分間攪拌混合して、均一な水性液剤を調製した。この水性液剤を高圧乳化機を使用して、1000kg/cm<sup>2</sup>で高圧処理を行い、ミックストコフェロール水性液剤を得た。ミックストコフェロールとして、E mix A40(商品名、エーザイ(株)製、以下ミックストコフェロールと表記)、その他の成分は市販のものを用いた。これらの高圧乳化処理液を、精製水または酸溶液(0.75%酒石酸-酒石酸ナトリウム緩衝液、pH3)で、ビタミンEとして0.01%の濃度になるよう希釈し、640nmにおける透過率を測定した。また、それぞれの希釈液について、90°Cで3分間の加熱処理を行った後の透過率、45°Cで1ヶ月間静置した後の透過率も測定した。その結果、いずれの処方においても良好な透過率を示した(表1)。

#### 【0012】

#### 【表1】

#### 比較例1

表2に示した処方で、各成分を混合し、約70°Cに加温し

ながら、ホモミキサーで10000rpm×5分間攪拌混合して、均一な水性液剤を調製した。これらの水性液剤を、精製水または酸溶液(0.75%酒石酸-酒石酸ナトリウム緩衝液、pH3)でビタミンEとして0.01%の濃度になるように希釈し、640nmにおける透過率を測定した。また、それぞれの希釈液について、90°Cで3分間の加熱処理を行った後の透過率も測定した。その結果、いずれの処方においても実施例1の処方と比較して、透過率は低くなる傾向を示した(表2)。

## 【0014】

【表2】

表2 比較例

|               | 比較例1  | 比較例2  | 比較例3  | 比較例4  | 比較例5  | 比較例6  |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ミックストコフェロール   | 10g   | 20g   | 10g   | 20g   | 10g   | 20g   |
| ラウリン酸デオグリセリル  | 20g   | 16g   | —     | —     | —     | —     |
| オレイン酸デオグリセリル  | —     | —     | 20g   | 16g   | —     | —     |
| ステアリン酸デオグリセリル | —     | —     | —     | —     | 20g   | 16g   |
| リノレン酸         | —     | 4g    | —     | 4g    | —     | 4g    |
| D-ソルビトール液     | 70g   | 60g   | 70g   | 60g   | 70g   | 60g   |
| 精製水           | 88.0% | 45.0% | 60.7% | 72.0% | 72.8% | 72.6% |
| 精製水90°C、3分加熱  | 77.5% | 19.9% | 50.6% | 58.9% | 71.1% | 68.3% |
| 酸溶液           | 79.0% | 23.6% | 50.3% | 64.5% | 71.9% | 70.2% |
| 酸溶液90°C、3分加熱  | 4.3%  | 16.6% | 35.1% | 53.8% | 70.6% | 65.4% |

酸溶液：0.75%酒石酸-酒石酸ナトリウム緩衝液(pH3)

【0015】以下に各種脂溶性薬物を使用した際の水性液剤の例と、組成成分や作製条件の違いによる影響等の例を掲げる。

## 実施例2 各種ビタミン水性液剤

表3に示した処方で実施例1と同様の方法を用いて、各種ビタミンの水性液剤を得た。これらの液剤について、精製水または酸溶液(0.75%酒石酸-酒石酸ナトリウム緩衝液、pH3)で、それぞれのビタミンとして0.01%の

濃度になるように希釈し、640nmにおける透過率を測定した。また、それぞれの希釈液について、90°Cで3分間の加熱処理を行った後の透過率も測定した。その結果、各種ビタミン水性液剤の透過率は、いずれの処方においても良好であった(表3)。

## 【0016】

【表3】

表3 各種ビタミン製剤における透過率

|               | 処方5   | 処方6   | 処方7   | 処方8   | 処方9   | 処方10  |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 酢酸トコフェロール     | 10g   | —     | —     | —     | —     | —     |
| D-β-トコフェロール   | —     | 10g   | —     | —     | —     | —     |
| ニコチン酸トコフェロール  | —     | —     | 10g   | —     | —     | —     |
| ビタミンA油 100万単位 | —     | —     | —     | 10g   | —     | —     |
| ビタミンK2        | —     | —     | —     | —     | 10g   | —     |
| D-α-トコフェロール   | —     | —     | —     | —     | —     | 10g   |
| 大豆油           | 2g    | 2g    | 5g    | 2g    | 5g    | 5g    |
| ステアリン酸デオグリセリル | 10g   | 10g   | 10g   | 10g   | 10g   | 8g    |
| D-ソルビトール液     | 78g   | 78g   | 75g   | 78g   | 75g   | 77g   |
| 精製水           | 98.9% | 98.3% | 97.8% | 92.4% | 94.1% | 93.7% |
| 精製水90°C、3分加熱  | 99.0% | 98.5% | 97.8% | 92.1% | 93.2% | 93.6% |
| 酸溶液           | 98.6% | 97.1% | 97.5% | 91.8% | 93.4% | 93.5% |
| 酸溶液90°C、3分加熱  | 97.5% | 94.8% | 96.2% | 91.1% | 92.2% | 91.5% |

酸溶液：0.75%酒石酸-酒石酸ナトリウム緩衝液(pH3)

## 【0017】実施例3 各種脂溶性薬物の水性液剤

表4に示した処方で実施例1と同様の方法を用いて、各種脂溶性薬物の水性液剤を得た。これらの液剤につい

て、精製水または酸溶液(0.75%酒石酸-酒石酸ナトリウム緩衝液、pH3)でそれぞれの薬物(処方13は大豆油)として0.01%の濃度になるように希釈し、640nmに

(6) 000-212066 (P2000-r66)

おける透過率を測定した。また、それぞれの希釈液について、90°Cで3分間の加熱処理を行った後の透過率も測定した。その結果、各種脂溶性薬物水性液剤の透過率は、いずれの処方の場合にも良好であった（表4）。

【0018】

【表4】

表4 各種脂溶性薬物製剤における透過率

|               | 処方11  | 処方12  | 処方13  |
|---------------|-------|-------|-------|
| コエンザイムQ10     | 10g   | —     | —     |
| テオブレノン        | —     | 10g   | —     |
| 大豆油           | 2g    | 5g    | 15g   |
| ステアリン酸デオグリセリル | 10g   | 10g   | 8g    |
| D-ソルビトール液     | 78g   | 75g   | 77g   |
| 精製水           | 95.8% | 98.3% | 98.3% |
| 精製水90°C、3分加熱  | 95.9% | 98.6% | 98.2% |
| 酸溶液           | 95.1% | 97.5% | 96.6% |
| 酸溶液90°C、3分加熱  | 93.9% | 96.6% | 95.4% |

酸溶液：0.75%酒石酸-酒石酸ナトリウム緩衝液(pH3)

表5 処理圧力の違いによる透過率への影響

|               | 処方14                   | 処方15  | 処方16   | 処方17  | 処方18  | 処方19  |
|---------------|------------------------|-------|--------|-------|-------|-------|
| ミックストコフェロール   | 10g                    | 5g    | 10g    | 10g   | 10g   | 10g   |
| ラウリン酸デオグリセリル  | 8g                     | 4g    | —      | —     | 15g   | —     |
| ステアリン酸デオグリセリル | —                      | —     | 8g     | 5.5g  | —     | —     |
| リゾレチン         | 2g                     | 1g    | 2g     | —     | —     | 10g   |
| 過グリセリン        | —                      | —     | —      | —     | —     | 47g   |
| D-ソルビトール液     | 80g                    | 90g   | 80g    | 84.5g | 75g   | 33g   |
| 処理圧力          | 加圧処理なし                 | 46.1% | —      | 46.1% | 54.1% | 57.8% |
|               | 300kg/cm <sup>2</sup>  | —     | —      | 73.1% | —     | —     |
|               | 500kg/cm <sup>2</sup>  | 71.2% | 87.9%  | 84.8% | 79.0% | —     |
|               | 750kg/cm <sup>2</sup>  | 92.0% | 93.9%  | 97.2% | 89.0% | —     |
|               | 1000kg/cm <sup>2</sup> | 98.6% | 100.0% | 99.1% | 96.2% | —     |
|               | 1500kg/cm <sup>2</sup> | —     | —      | —     | 91.1% | 91.8% |
|               | 1800kg/cm <sup>2</sup> | —     | —      | —     | 95.8% | 93.7% |

【0021】実施例5 脂肪酸鎖種の違いによる透過率への影響

表6に示した処方で実施例1と同様の方法を用いて、ミックストコフェロールの水性液剤を得た。これらの液剤について、精製水または酸溶液(0.75%酒石酸-酒石酸ナトリウム緩衝液、pH3)でそれぞれビタミンEとして0.01%の濃度になるように希釈し、640nmにおける透過率を測定した。また、それぞれの希釈液について、90°Cで3分間の加熱処理を行った後の透過率も測定した。そ

【0019】実施例4 処理圧力の違いによる透過率への影響

表5に示した処方で実施例1と同様の方法を用いて、ミックストコフェロールの水性液剤を得た。これらの液剤について、精製水でトコフェロールとして0.01%の濃度になるように希釈し、640nmにおける透過率を測定した。処理圧力は300、500、750、1000、1500および1800kg/cm<sup>2</sup>とした。その結果、500kg/cm<sup>2</sup>以上の圧力で処理すると好ましい結果が得られ、特に750kg/cm<sup>2</sup>以上の圧力で処理したものは、透過率が極めて良好であった。

【0020】

【表5】

の結果、脂肪酸鎖としてステアリン酸またはオレイン酸を使用したときには、液性、加熱処理に関係なく透過率は良好であった。ミリスチン酸またはラウリン酸を使用したときには、精製水で希釈したとき（加熱処理時を含む）および酸溶液で希釈した直後の透過率は良好であったが、酸溶液で希釈し、90°Cで加熱処理をした場合には透過率は低下する傾向を示した（表6）。

【0022】

【表6】

表6 脂肪酸鎮痛の違いによる透過率への影響

|               | 处方20  | 处方21  | 处方22  | 处方23  | 处方24  | 处方25  |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ミックストコフェロール   | 10g   | 10g   | 10g   | 10g   | 10g   | 10g   |
| 大豆油           | 2g    | —     | —     | 2g    | 2g    | —     |
| ステアリン酸デオガリセリル | 10g   | 5g    | —     | —     | —     | —     |
| ミリストン酸デオガリセリル | —     | —     | 15g   | 10g   | —     | —     |
| ラクリン酸デオガリセリル  | —     | —     | —     | —     | 15g   | —     |
| オレイン酸デオガリセリル  | —     | —     | —     | —     | —     | 15g   |
| D-ソルビトール液     | 78g   | 85g   | 75g   | 78g   | 73g   | 75g   |
| 精製水           | 98.2% | 96.2% | 97.1% | 98.5% | 92.6% | 97.3% |
| 精製水90℃、3分加熱   | 98.3% | 95.8% | 97.3% | 98.1% | 90.4% | 97.7% |
| 酸溶液           | 98.5% | 95.4% | 97.5% | 98.3% | 92.1% | 97.7% |
| 酸溶液90℃、3分加熱   | 97.2% | 91.0% | 94.4% | 78.3% | 2.4%  | 94.4% |

酸溶液：0.75%酒石酸-酒石酸ナトリウム緩衝液(pH3)

【0023】実施例6 レシチンまたはリゾレシチンを用いたビタミンE水性液剤  
表7に示した処方で実施例1と同様の方法を用いて、ミックストコフェロールの水性液剤を得た。これらの液剤について、精製水または酸溶液(0.75%酒石酸-酒石酸ナトリウム緩衝液、pH3)でそれぞれビタミンEとして0.01%の濃度になるように希釈し、640nmにおける透過率を測定した。また、それぞれの希釈液について、90℃で3分間の加熱処理を行った後の透過率も測定した。その結果、いずれの処方においても透過率は良好であった(表7)。

## 【0024】

## 【表7】

表7 レシチンまたはリゾレシチン剤による透過率

|               | 处方26  | 处方27  | 处方28  |
|---------------|-------|-------|-------|
| ミックストコフェロール   | 10g   | 10g   | 10g   |
| 大豆油           | 5g    | 2g    | —     |
| ステアリン酸デオガリセリル | 5.8g  | 5.8g  | —     |
| リゾレシチン        | 1g    | —     | 10g   |
| レシチン          | —     | 1g    | —     |
| D-ソルビトール液     | —     | —     | 47g   |
| 過ガリセリン        | 62g   | 65g   | 33g   |
| 精製水           | 15.2g | 16.2g | —     |
| 精製水           | 98.2% | 97.5% | 96.1% |
| 精製水90℃、3分加熱   | 98.4% | 98.2% | 95.9% |
| 酸溶液           | 97.6% | 96.8% | 96.1% |
| 酸溶液90℃、3分加熱   | 95.5% | 93.0% | 91.2% |

酸溶液：0.75%酒石酸-酒石酸ナトリウム緩衝液(pH3)

## 【0025】実施例7 多価アルコールの違いによる透過率への影響

表8に示した処方で実施例1と同様の方法を用いて、ミックストコフェロールの水性液剤を得た。これらの液剤

について、精製水または酸溶液(0.75%酒石酸-酒石酸ナトリウム緩衝液、pH3)でそれぞれビタミンEとして0.01%の濃度になるように希釈し、640nmにおける透過率を測定した。また、それぞれの希釈液について、90℃で3分間の加熱処理を行った後の透過率も測定した。その結果、いずれの処方においても透過率は良好であった(表8)。

## 【0026】

## 【表8】

表8 多価アルコールの透過率への影響

|               | 处方29  | 处方30  | 处方31  |
|---------------|-------|-------|-------|
| ミックストコフェロール   | 10g   | 10g   | 10g   |
| 大豆油           | 5g    | 2g    | 2g    |
| ステアリン酸デオガリセリル | 10g   | 5.8g  | 5.8g  |
| 過ガリセリン        | 59g   | —     | —     |
| 還元麦芽糖水飴液      | —     | 82.2g | —     |
| D-ソルビトール液     | —     | —     | 82.2g |
| 精製水           | 15g   | —     | —     |
| 精製水           | 98.8% | 95.4% | 96.6% |
| 精製水90℃、3分加熱   | 99.0% | 95.2% | 96.5% |
| 酸溶液           | 98.0% | 92.5% | 96.7% |
| 酸溶液90℃、3分加熱   | 95.2% | 90.2% | 93.4% |

酸溶液：0.75%酒石酸-酒石酸ナトリウム緩衝液(pH3)

## 【0027】実施例8 官能試験

表9および10に示した処方で実施例1と同様の方法を用いて、ミックストコフェロールの水性液剤を得た。また、表11に示した処方の市販品のビタミンE製剤を用意した。これらの液剤を、精製水または市販のドリンク剤で、それぞれビタミンEとして0.01%の濃度になるように希釈し、官能試験に供した。4人の熟練したパネラーが、約20mlの各希釈液を約5秒間口に含んで吐き出し、味と香りを以下の4段階で評価した。◎：製品の風味に

(8) 000-212066 (P200-T66)

影響を与えない。○：製品の風味に対する影響は少ない。△：製品の風味に影響を与える。×：製品の風味に影響を与える、飲料用として適さない。その結果を表9、10および11に示した。

## 【0028】

## 【表9】

表9 官能試験(1)

|               | 处方32 | 处方33 | 处方34 | 处方35  |
|---------------|------|------|------|-------|
| ミックストコフェロール   | 10g  | 10g  | 10g  | 10g   |
| 大豆油           | 5g   | 5g   | 5g   | 2g    |
| ステアリン酸デカゴリセリル | 15g  | —    | —    | 5.8g  |
| ミリスチン酸デカゴリセリル | —    | 15g  | —    | —     |
| オレイン酸デカゴリセリル  | —    | —    | 15g  | —     |
| D-ツルビートール液    | 70g  | 70g  | 70g  | 82.2g |
| 評 水           | ○    | △    | ×    | ○     |
| 価 市販ドリンク剤     | ○    | ○    | ×    | ○     |

## 【0029】

## 【表10】

表10 官能試験(2)

|               | 处方36  | 处方37  | 处方38  | 处方39  |
|---------------|-------|-------|-------|-------|
| ミックストコフェロール   | 10g   | 10g   | 10g   | 10g   |
| 大豆油           | 2g    | 2g    | —     | 1g    |
| ステアリン酸デカゴリセリル | 5.8g  | 5.8g  | 5.5g  | 5.5g  |
| 濃グリセリン        | 65g   | 62g   | —     | —     |
| D-ツルビートール液    | —     | —     | 84.5g | 74.5g |
| 酵素処理レシチン      | —     | 3g    | —     | 9g    |
| 精製水           | 17.2g | 17.2g | —     | —     |
| 評 水           | ○     | △     | ○     | △     |
| 価 市販ドリンク剤     | ○     | ○     | ○     | ○     |

## 【0030】

## 【表11】

表11 官能試験(3)

|                    | 市販品1  | 市販品2  | 市販品3 |
|--------------------|-------|-------|------|
| 抽出トコフェロール          | 8g    | —     | —    |
| 抽出ビタミンE            | —     | 5.7g  | —    |
| 抽出トコフェロール<br>2%乳化剤 | —     | —     | 100g |
| グリセリン脂肪酸エチル        | 2g    | 7g    | —    |
| グリセリン              | —     | 67g   | —    |
| キラヤサボニン            | 4.2g  | —     | —    |
| レシチン               | —     | 0.5g  | —    |
| エタノール              | —     | 3g    | —    |
| その他の食品素材(糖など)      | 85.8g | —     | —    |
| その他の食品素材           | —     | 16.8g | —    |
| 評 水                | ×     | △     | ×    |
| 価 市販ドリンク剤          | ×     | △     | ×    |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**